

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
23 mai 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/40492 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07F 9/50,  
15/00, B01J 31/24, C07B 53/00, C07F 9/655, C07C 43/23,  
39/14, 309/65, C07D 317/64, C07M 7:00)

(74) Mandataires : BREESE, Pierre etc.; Breese-Majerowicz,  
3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03607

(22) Date de dépôt international :  
16 novembre 2001 (16.11.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/14895 17 novembre 2000 (17.11.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PPG-  
SIPSY [FR/FR]; Z.I. La Croix-Cadeau, BP 79, F-49242  
Avrillé Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GENET,  
Jean-Pierre [FR/FR]; 70, rue d'Estienne d'Orves,  
F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). MARINETTI,  
Angela [FR/FR]; 14 avenue de Robinson, F-92290 Chate-  
nay-Malabry (FR). MICHAUD, Guillaume [FR/FR]; 37,  
place Jeanne d'Arc, F-75013 Paris (FR). BULLIARD,  
Michel [FR/FR]; 87, rue Quinconce, F-49100 Angers  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: CHIRAL DIPHOSPHINES AND THEIR METAL COMPLEXES

(54) Titre : DIPHOSPHINES CHIRALES ET LEURS COMPLEXES METALLIQUES

(57) Abstract: The invention concerns novel chiral diphosphines (R) or (S), and their use as optically active ligand for preparing diphosphino-metallic complexes. The invention also concerns the diphosphino-metallic complexes containing said chiral diphosphines (R) or (S), and the use of said diphosphino-metallic complexes as catalyst in asymmetric catalysis of unsaturated compounds bearing functional groups.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet de nouvelles diphosphines chirales (R) ou (S), et leur utilisation comme ligand optiquement actif pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention concerne aussi les complexes diphosphino-métalliques comprenant lesdites diphosphines chirales (R) ou (S), ainsi que l'utilisation desdits complexes diphosphino-métalliques comme catalyseur dans des procédés de catalyse asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels.



WO 02/40492 A1

## DIPHOSPHINES CHIRALES ET LEURS COMPLEXES METALLIQUES

5

La présente invention a pour objet des diphosphines atropoisomères dissymétriques, leurs synthèses et leurs utilisations comme ligands optiquement actifs pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention se rapporte aussi aux complexes diphosphino-métalliques comprenant une diphosphine chirale dissymétrique comme ligand et les procédés de catalyse asymétriques mettant en oeuvre ces complexes. L'invention envisage plus particulièrement l'utilisation de ces complexes diphosphino-métalliques dans des procédés d'hydrogénation ou de transfert d'hydrogène asymétrique pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue.

20

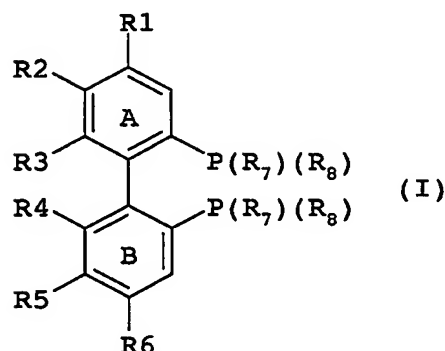
On connaît dans l'art antérieur un ligand atropoisomère dissymétrique, le FUPMOP, utilisé pour la synthèse de complexes diphosphino-métalliques, ayant des propriétés catalytiques énantiosélectives en hydrogénation (M. Murata et coll. Synlett, 1991, page 827).

25

La demanderesse a maintenant conçu, de nouveaux complexes diphosphino-métalliques, comprenant une diphosphine atropoisomère dissymétrique comme ligand optiquement actif, tout particulièrement utiles pour la synthèse de produits organiques, à chiralité voulue avec des rendements et une énantiosélectivité très élevés.

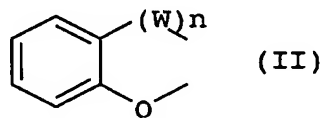
30

L'invention a donc pour objet une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule générale (I) :



5 dans laquelle :

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$ , identique ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène tel que le chlore, le brome ou le fluor, un groupement alkyle en  $C_{1-4}$  saturé ou non, un groupement alkoxy en  $C_{1-4}$  saturé ou non, un groupement aryloxy en  $C_{4-6}$ , lesdits groupements alkyle, alkoxy ou aryloxy étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un benzyle,
  - ou bien  $R_2$  et  $R_3$  ou  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble
- 10 un cycle benzénique, éventuellement substitué, un groupement méthylène dioxy, éthylène dioxy, cycloalkyle en  $C_{3-7}$  saturé ou non, tel qu'un cyclohexyle éventuellement substitué, ou encore un hétérocyle de formule (II) :



20 dans laquelle W et Q, identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'oxygène, une fonction

sulfoxide (-SO), sulfone (-SO<sub>2</sub>) ou un groupement méthylène, et n est égale à 0 ou 1,

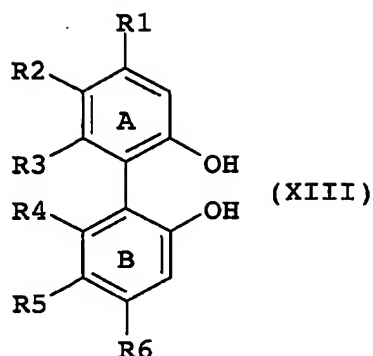
- ou encore R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment un cycle tel qu'un alkylène dioxy en C<sub>2-4</sub> comme un méthylène dioxy, un éthylène dioxy, un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>, saturé ou non, tel qu'un cyclohexyle éventuellement substitué, un hétérocyle de formule (II) éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkyle en C<sub>1-5</sub> ou un alkoxy en C<sub>1-5</sub> ;

- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un aryle éventuellement substitué par un alkyle, un halogène ou un alkoxy comme par exemple un phényle, un toyle, un triméthylphényle ou un tertibutylphényle, ou représente un cycloalkyle en C<sub>5-6</sub>, comme par exemple un cyclopentyle, un cyclohexyle, éventuellement substitué par un alkyle, un halogène ou un alkoxy.

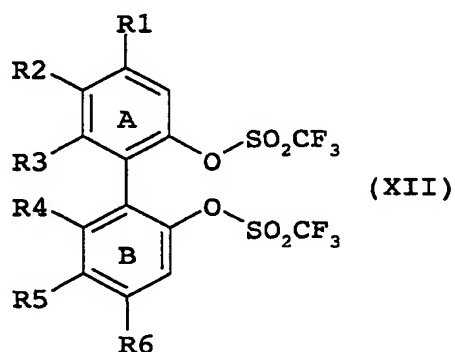
L'invention exclut les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> a la même signification que R<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> a la même signification que R<sub>5</sub> et R<sub>3</sub> a la même signification que R<sub>4</sub>.

Les diphosphines chirales (R) ou (S) de formule (I) de la présente invention, sont préparées par un procédé du type décrit par D. CAI et coll. (J. Org. Chem. 1994, p 7180), à partir des composés de formules (XIII) puis (XII) selon le schéma réactionnel représenté à la figure 1 des dessins en annexe.

Ce procédé est caractérisé par une réaction de sulfonylation du composé de formule (XIII) ci-dessous :



avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) pour former le composé de formule (XII) ci-dessous :

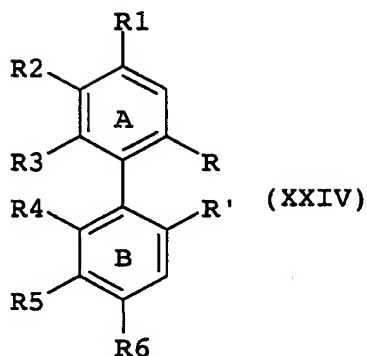


5

Sur ce dernier composé, on réalise une réaction de phosphorylation avec une phosphine de formule  $HP(R_7)(R_8)$  pour obtenir le composé de formule (I).

10 Dans les formules (XII) et (XIII),  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

15 Ces composés, et tout particulièrement les composés de formules (XIII) font également partie de la présente invention. En conséquence, l'invention concerne les composés de formule générale (XXIV) ci-dessous :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont la même signification que dans la formule (I) ci-dessus et  $R$  et  $R'$ , identiques, représentent soit un groupe  $-OH$  soit un groupe de formule  $-P(R_7)(R_8)$  où  $R_7$  et  $R_8$  ont la même signification que dans la formule (I).

A titre d'exemple, de diphosphines chirales dissymétriques de formule (I), on peut citer :

- 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

- 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (R).

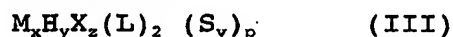
- 6-méthoxy-5',6'-methylènedioxo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

- 6'-méthoxy-5,6-methylènedioxo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

Une diphosphine de chiralité atropoisomère (R) ou (S), dissymétrique grâce à la différence des cycles A et B de formule générale (I) selon l'invention est remarquable comme ligand optiquement actif pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques.

Les diphosphines atropoisomériques mixtes de formules (I) sont utilisées selon l'invention pour la préparation de plusieurs types de complexes diphosphino-metalliques actifs en catalyse asymétrique dans les procédés d'hydrogénation.

Un premier groupe de complexes diphosphino-metalliques préparés, en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

- M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'iridium ;

- X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

- Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

- L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) ci-dessus ;

- y est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

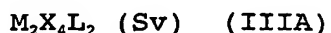
- x est un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

- z est un nombre entier égal à 1, 2, ou 4 ;

- p est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

Parmi les complexes diphosphino-métalliques de formules (III), l'invention envisage plus particulièrement les complexes de formules (IIIA) et (IIIB).

Les complexes de formule (IIIA) sont ceux de formule (III) où y=0 et alors x=2, z=4 et p=1, répondant à la formule suivante :



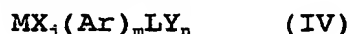
dans laquelle : M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (III).

Les composés de formule (IIIB) sont ceux de formule (III) où  $y=1$  alors  $x=1$ ,  $z=1$  et  $p=0$ , répondant à la formule suivante :



5 dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (III) et H représente un atome d'hydrogène.

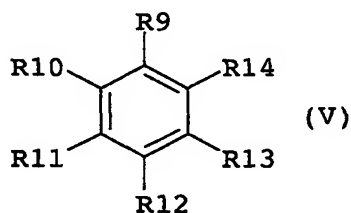
10 Un deuxième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés, en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (IV) suivante :



dans laquelle :

15 - M, X et L ont la même signification que dans la formule (III),

- Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acétonitrile, un arène de formule (V) :

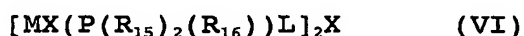


25 où  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_{1-5}$ , un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si,

- Y représente un anion, tel que  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ , et

- j est un nombre entier égal à 0 ou 1, m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 4 et n est un nombre entier égal à 1 ou 2.

5 Un troisième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) de l'invention, répond à la formule (VI) suivante :



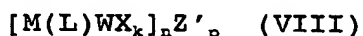
10 dans laquelle : M, X et L ont la même signification que dans la formule (III), et  $R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

15 Un quatrième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (VII) suivante :



20 dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) et Z représente un groupement acétate de formule  $R_{17}COO^-$ , diacétate de formule  $^-OOCR_{17}COO^-$ , un aminoacétate de formule  $R_{17}CH(NH_2)COO^-$ , où  $R_{17}$  représente un alkyle en  $C_{1-4}$ , un halogénoalkyle en  $C_{1-4}$ , un phényle substitué ou non.

30 Un cinquième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (VIII) suivante :



dans laquelle :

- M, L et X ont la même signification que dans la formule (III) ;

- W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

5 - Z' représente :

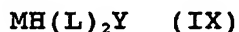
. soit un groupement acétate de formule  $R_{18}COO^-$  où  $R_{18}$  représente un alkyle en  $C_{1-4}$ , un halogénoalkyle  $C_{1-4}$ , un phényle substitué ou non, et dans ce cas  $n=1$  et  $p=2$ , et lorsque W est Zn alors  $k=2$ , lorsque W est Al alors  $k=3$ , et  
10 lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=4$ ,

. soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas  $n=2$  et  $p=1$ , et lorsque W est Zn alors  $k=4$ , lorsque W est Al alors  $k=5$  et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=6$ .

15

Un sixième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (IX) suivante :

20

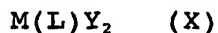


dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III), H représente un atome d'hydrogène et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

25

Un septième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (X) suivante :

30



dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

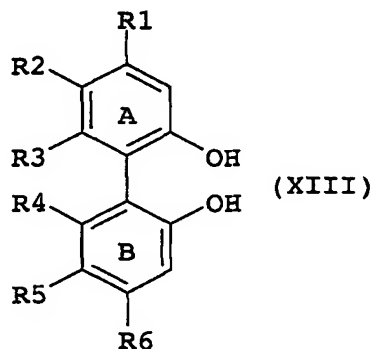
Un huitième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention, répond à la formule (XI) suivante :



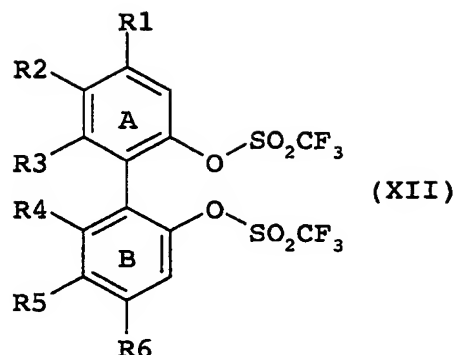
dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

10 Comme indiqué précédemment, les diphosphines chirales (R) ou (S) de formule (I) de la présente invention, sont préparées par un procédé du type décrit par D. CAI et coll. (J. Org. Chem. 1994, p 7180), à partir des composés de formules (XIII) puis (XII) selon le schéma réactionnel représenté à la figure 1 des dessins en annexe.

15 Ce procédé est caractérisé par une réaction de sulfonylation du composé de formule (XIII) ci-dessous :



20 avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) pour former le composé de formule (XII) ci-dessous :

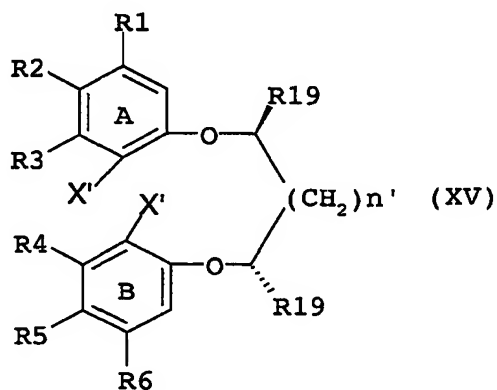


Sur ce dernier composé, on réalise une réaction de phosphorylation avec une phosphine de formule  $HP(R_7)(R_8)$  pour obtenir le composé de formule (I).

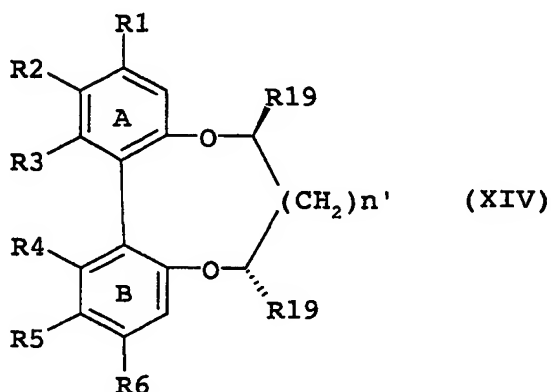
5 Dans les formules (XII) et (XIII),  $R_1$  à  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Le composé de formule (XIII) est préparé à partir des composés de formules (XV) et (XIV) selon le schéma réactionnel représenté à la figure 2 des dessins en annexe.

10 Dans le schéma réactionnel représenté à la figure 2, on met en oeuvre une réaction de couplage du composé de formule (XV) ci-dessous :



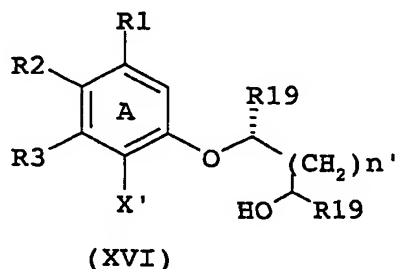
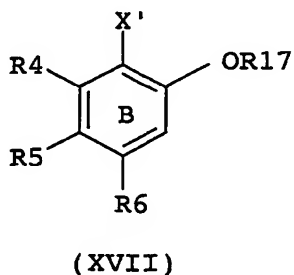
selon la méthode développée par B.H. Lipschutz, pour former le composé diastéréoisomériquement pur de formule (XIV) ci-dessous :



Ce dernier est déprotégé par une méthode classique pour former le biphénol correspondant de formule (XIII).

Dans les formules (XV) et (XIV),  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $R_{19}$  représente un alkyle tel que méthyle, éthyle ou un aryle tel que phényle,  $X'$  représente un atome de brome ou d'iode et  $n'$  représente un nombre entier égal à 0, 1, 2, 3 ou 4.

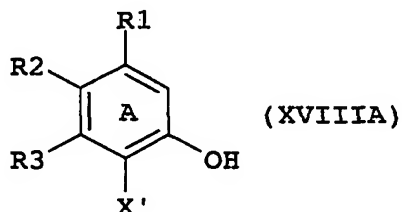
Le composé de formule (XV) est obtenu par une réaction de type Mitsunobu entre les composés de formule (XVI) et (XVII) ci-dessous :



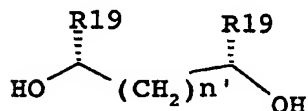
Dans lesquelles  $R_1$  à  $R_6$ ,  $R_{19}$  et  $X'$  ont la même signification que dans les formule (XV) et (XIV) et  $R_{17}$

représente un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle tel que méthyle, éthyle, phényle ou benzyle.

Le composé de formule (XVI) est obtenu par une réaction de type Mitsunobu à partir du composé de formule (XIIIA) suivante :



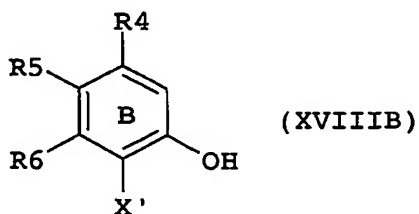
et de l'alkanediol optiquement réactif de formule :



Dans les formules (XVI) et (XVII),  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $X'$  représente un atome de brome ou d'iode.

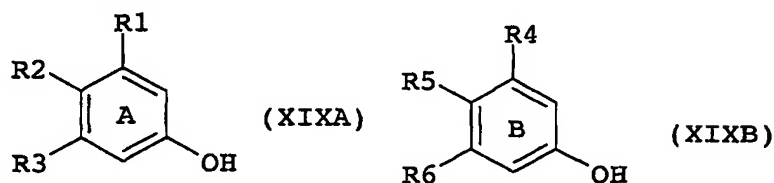
Ces deux réactions successives de type Mitsunobu sont représentées dans le schéma réactionnel représenté à la figure 3 des dessins en annexe.

Le composé de formule (XVII) est lui préparé à partir du composé de formule (XVIII B) de formule suivante :



Ainsi, les composés de formules (XVI) et (XVII) sont respectivement obtenus, à partir des composés 2-halogénophénoliques de formules (XVIII A) et (XVIII B),

eux-mêmes, respectivement obtenus à partir des composés phénoliques de formules (XIX A) et (XIX B) ci-dessous, selon le schéma réactionnel représenté à la figure 4 des dessins en annexe :

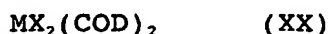


5

Dans ces formules,  $R_1$  à  $R_6$  ont les mêmes significations que précédemment.

Les complexes de formules (III), (IV) et (VI) peuvent être préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur.

En effet, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen publiée sous le No. 174 057, les complexes de formules (III) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XX) :



dans laquelle M et X ont les mêmes significations que dans la formule (III) et COD représente le cyclooctadiène.

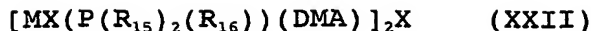
De même, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen publiée sous le No. 366 390, les complexes de formule (IV) peuvent être préparés à partir de composés de formule (XXI) :



dans laquelle M et X ont les mêmes significations que dans la formule (III).

Enfin, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen publiée sous le No. 470 756, les composés de formules (VI) peuvent être préparés à partir de composés de formule (XXII) :

30



dans laquelle M, X, R<sub>15</sub> et R<sub>16</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (VI) et DMA représente le diméthylacétamide.

5

Les complexes de formules (VII), (VIII), (IX), (X) et (XI) peuvent être également préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur. En effet, les complexes de formules (VII) et (VIII) peuvent être obtenus à partir des composés de formules (IIIA) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen publiées sous les No. 245 960 et 271 310. Les complexes de formules (IX), (X) et (XI) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IIIB) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen publiées sous les No. 256 634, 245 959 et 271 310.

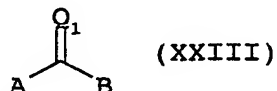
10

15

20

25

La présente invention concerne également les complexes diphosphino-métalliques de formules (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) et (XI), ainsi que leur utilisation comme catalyseur dans des procédés de catalyse asymétrique et plus particulièrement, leur utilisation dans des procédés asymétriques d'hydrogénation ou de transfert d'hydrogène, de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels de formule (XXIII) suivante :



dans laquelle :

30

- A et B sont différents et choisis parmi un groupement alkyle en C<sub>1-5</sub>, un groupement aryle, un groupement hydroxycarbonyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement alkoxy-carbonyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement aryloxy-carbonyle en

C<sub>1-10</sub>, un groupement halogenoalkyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement hétéroaryle, un groupement cycloalkyle saturé ou non, lesdits groupements alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi  
5 un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe NO<sub>2</sub>, un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un cycloalkyle en C<sub>1-7</sub>, fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non, éventuellement substitué par un halogène, un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle,  
10 aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N ou Si,

- ou encore A et B forment ensemble un groupement alkyle substitué en C<sub>2-6</sub>, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>20</sub>, -N(R<sub>20</sub>)<sub>2</sub>, un sulfinio, un  
20 sulfonyle, où R<sub>20</sub> représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N, S, Si ;

- Q<sub>1</sub> représente un oxygène, un groupe -NR<sub>21</sub>,  
25 -NOR<sub>21</sub> ou -C(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, où R<sub>21</sub> est choisi parmi un alkyl en C<sub>1-5</sub>, un groupement aryl, un groupement hétéroaryle substitué par un alkyle en C<sub>1-4</sub>.

Parmi les composés de formules (XXIII), on peut citer à titre d'exemples non limitatifs : les dérivés  
30 d'ène-acide ou ester, les dérivés d'ène-alcool ou éther, les dérivés d'ène-amide, les dérivés d'ène-amine, les dérivés de bêta-cétoacide ou ester, les dérivés de gamma-cétoacide ou ester, les dérivés de bêta, gamma-dicétoacide

ou ester, les dérivés d'halogéno-cétone, les dérivés d'hydroxy ou alkoxy-cétone, les dérivés d'imine.

Un procédé d'hydrogénation asymétrique préféré selon l'invention comprend le traitement d'un composé de  
5 formule (XXIII), dans un solvant approprié, en présence d'un complexe catalytique de formules (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) ou (XI), en tant que catalyseur, dans les conditions opératoires préférentiellement les suivantes :

10                   - une température comprise entre 0 et +150°C,  
                  - une pression d'hydrogène entre 1 et 100 bars,  
                  - une quantité de catalyseur par rapport à la quantité de substrat comprise entre 1/50000 et 1/10, de  
préférence comprise entre 1/10000 et 1/10, tout  
15 préférentiellement 1/10000 et 1/1000.

La durée d'hydrogénation sera en général supérieure ou égale à une heure. En fonction du substrat et du catalyseur, elle pourra, par exemple, être comprise entre 1 heure et 70 heures.

20                   Tout solvant peut être utilisé, isolé ou en mélange, pour autant qu'il puisse dissoudre le substrat et n'affecte pas la réaction. Parmi les solvants susceptibles d'être utilisés dans le procédé ci-dessus, on peut citer l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane,  
25 le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un éther comme le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane, le diisopropyl éther et le diéthylène glycol diméthyl éther, un ester comme l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone  
30 comme l'acétone, le diisopropylcétone, le méthylisobutylcétone, le méthyléthylcétone et l'acétylacétone, un amide comme le diméthylformamide, un alcool comme le méthanol, l'éthanol, le n-propanol et l'isopropanol, un nitrile comme l'acétonitrile, un

halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroéthane, une amine comme la triéthylamine, la diisobutylamine, la triéthylamine, la N-méthylpipéridine, l'éthyldiisopropylamine, la N-méthylcyclohexylamine et la pyridine, un acide organique comme l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide formique.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

Exemple 1 : Synthèse du 2-iodonaphtol.

Dans un ballon de 500ml muni d'une ampoule à addition isobare, 10g de  $\beta$ -naphtol (69,4 mmol), 10,4g d'iodure de sodium (69,4mmol, 1eq.) et 2,8g d'hydroxyde de sodium (69,4mmol, 1eq.) sont solubilisés dans 250ml de méthanol sous atmosphère inerte d'argon. La température est abaissée à -5°C. 104ml (69,4 mmol, 1eq.) d'hypochlorite de sodium sont ajoutés goutte à goutte. La couleur rouge apparaissant à chaque goutte disparaît en moins d'une seconde. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant une heure puis remonté à température ambiante. La solution est traitée par 250ml d'acide chlorhydrique 10%. Le précipité ainsi formé est filtré sur verre fritté puis séché sous pression réduite. Le solide est reprecipité dans un mélange méthanol/eau pour obtenir 16,8g (62,4mmol) d'un solide brun avec un rendement de 90%.

RMN  $^1\text{H}$  : 5.78 (1H, s), 7.26 (1H, d, 8Hz), 7.39 (1H, t, 6Hz), 7.56 (1H, t, 6Hz), 7.75 (2H, d, 8Hz), 7.93, (1H, d, 8Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 86.3 ; 116.4 ; 124.2 ; 128.2 ; 129.7 ;  
130.2 ; 130.6 ; 134.8 ; 153.7.

M = 270  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OI}$

5                    Exemple 2 : Synthèse du 2-iodorésorcinol.

Dans un ballon de 500ml muni d'une ampoule à  
addition isobare, 5,5g de résorcinol (0.05mol) sont dissout  
dans 125ml d'eau. 4,15ml d'acide chlorhydrique (4,15mmol,  
1eq) sont additionnés goutte à goutte. Une solution de  
10 3,55g de periodate de potassium (0,0165mol, 0,33eq), 5,55g  
d'iodure de potassium (0,033mol, 0,66eq) dans 125ml d'eau  
est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel en 30mn.  
L'agitation est poursuivie 2h. La phase aqueuse est  
15 extraite avec 4\*100ml d'acétate d'éthyle. Les phases  
organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium  
puis concentrées. L'huile ainsi obtenue est reprise dans  
50ml de chloroforme puis précipitée dans l'éther de  
pétrole. Le solide cristallin obtenu est séché sous  
20 pression réduite. 4.4g de cristaux blancs sont obtenus avec  
un rendement de 37%.

RMN  $^1\text{H}$  : 5.42 (2H, s), 6.56 (2H, d, 8Hz), 7.12  
(1H, t, 8Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 107.2 ; 130.3 ; 155.6.

25                    M = 236  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{I}$

Exemple 3 : Synthèse du 2-iodo 3-méthoxyphénol.

Dans un ballon de 100ml, 708mg de 2-  
30 iodorésorcinol (3 mmol) et 561 $\mu\text{l}$  de  
diéthylazodicarbolxylate (3,3 mmol, 1,1 eq) sont dissous  
dans 20ml de THF anhydre. 121 $\mu\text{l}$  de méthanol (3 mmol, 1 eq)  
et 945mg de triphénylphosphine (3,6 mmol, 1,2 eq) dans 20ml  
de THF sont canulés doucement. Après 12h d'agitation, le

milieu réactionnel est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyl 8/2). 341mg d'une huile incolore sont obtenus avec un rendement de 45%.

5 RMN  $^1\text{H}$  : 3.87 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.39 (1H, dd, 8Hz et 1,2 Hz), 6.67 (1H, dd, 8Hz et 1,2 Hz), 7.18 (1H, t, 8Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 56.6, 78.2, 103.2, 108.1, 130.3, 156.2, 158.9

10 M = 250  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{I}$

Exemple 4 : Synthèse du (2R,4S)-4-(1-iodo-2-naphtoxy)2-pentanol.

15 Dans un tricol de 500ml, sous atmosphère inerte, 12,5 ml (80,76 mmol, 1,2 eq.) de diéthylazadicarboxylate sont additionnés à 18,2g (67,3mmol) de 2-iodonaphtol dans 100ml de THF. 7g (67,3mmol, 1eq.) de (2S,4S)-pentanediol et 21,15g (80,76mmol, 1,2eq.) de triphénylphosphine dans 100ml de THF. sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30mn. Après 48h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). 19g d'une huile orange sont obtenus avec un rendement de 80%.

25 RMN  $^1\text{H}$  : 1.27 (3H, d, 6Hz), 1.35 (3H, d, 6Hz), 1.79 (1H, m), 2.10 (1H, m), 3.07 (1H, s), 4.13 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.16 (1H, d, 8Hz), 7.37 (1H, t, 8Hz), 7.52 (1H, t, 8Hz), 7.70 (1H, d, 8Hz), 7.75 (1H, d, 8Hz), 8.13 (1H, d, 8Hz).

30 RMN  $^{13}\text{C}$  : 20.2 ; 23.8 ; 45.6 ; 66.5 ; 75.9 ; 90.4 ; 115.6 ; 124.5 ; 128.0 ; 128.1 ; 130.1 ; 131.3 ; 135.6 ; 154.4.

$[\alpha_D] = -49.5$  (c = 1 ;  $\text{CHCl}_3$ )



Exemple 5 : Synthèse du (2R,4R)-2-(2'-iodo-3'-méthoxy-1'-phénoxy)-4-(1-iodo-2-naphtoxy)pentane.

5

Dans un tricol de 50ml, sous atmosphère inerte, 187µl (1,2mmol, 1.2eq.) de diéthylazadicarboxylate sont additionnés à 250mg (1 mmol, 1eq.) de 2-iodo 3-méthoxyrésorcinol dans 10ml de THF. 356mg (1mmol) de 4-(1-iodonaphtoxy)pentan-2-ol et 315mg (1,2mmol, 1,2eq.) de triphénylphosphine dans 10ml de THF sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 10mn. Après 24h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). 407mg d'une huile orange sont obtenus avec un rendement de 70%.

10

RMN  $^1H$  : 1.44 (3H, d, 6Hz), 1.46 (3H, d, 6Hz), 2.16 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.90 (2H, m), 6.26 (1H, d, 8Hz), 6.31 (1H, d, 8Hz), 6.91 (1H, t, 8Hz), 6.96 (1H, d, 8Hz), 7.32 (1H, t, 8Hz), 7.46-7.65 (3H, m), 8.08 (1H, d, 8Hz).

20

RMN  $^{13}C$  : 20.8 ; 26.8 ; 45.1 ; 56.3 ; 72.7 ; 73.8 ; 103.5 ; 106.7 ; 116.1 ; 124.1 ; 127.6 ; 127.9 ; 129.4 ; 129.9 ; 131.2 ; 154.3 ; 158.2 ; 158.9.



25

Exemple 6 : Synthèse du 3-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2R,4R)-pentandioxy] biphényle.

30

Dans un bicol de 100ml, sous atmosphère inerte, 1,18g (2mmol) du composé diiodé sont solubilisé dans 30ml de THF anhydre. La température est abaissée à -78°C. 2,6ml (6mmol, 3eq.) de nBuLi à 2.3M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte sans que la température ne

dépasse  $-65^{\circ}\text{C}$ . Le milieu réactionnel est agité à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1h. 270mg de cyanure de cuivre (3mmol, 1,5eq.) dans 30ml de THF sont canulés en 10mn. L'agitation est maintenue 2h. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 2h. La solution est remontée à température ambiante puis traitée avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le milieu réactionnel est extrait avec 3\*50ml d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 331mg d'un solide jaune pale sont obtenus avec un rendement de 50%. L'un des deux diastéréoisomères possible est obtenu très largement majoritaire. Il est isolé seul après recristallisation.

RMN  $^1\text{H}$  : 1.29 (3H, d, 6Hz), 1.42 (3H, d, 6Hz), 1.85 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.64 (2H, m), 6.78 (1H, d, 8Hz), 6.87 (1H, d, 8Hz), 7.35 (4H, m), 7.55 (1H, m), 7.85 (2H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 22.1 ; 22.7 ; 41.7 ; 55.6 ; 75.1 ; 105.5 ; 111.1 ; 117.7 ; 118.7 ; 122.2 ; 123.8 ; 125.7 ; 126.5 ; 127.9 ; 129.0 ; 129.2 ; 130.2 ; 133.1 ; 154.3 ; 158.2 ; 158.9.

$[\alpha_D] = +250$  (c = 1 ;  $\text{CHCl}_3$ )

Masse = 334  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Exemple 7 : Synthèse du 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol.

Dans un ballon de 50ml, 6,5ml (3,9 mmol, 2eq.) de tribromure de bore 1M dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont additionnés sur 651mg (1,95mmol) de 3-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2R,4R)-pentandioxy] biphényle dans 10ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-50^{\circ}\text{C}$  sous atmosphère inerte. L'agitation est poursuivie 1h. La solution est traité par 20ml d'HCl 10%. La phase

aqueuse est extraite avec 3\*20ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 400mg d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 78%.

RMN  $^1\text{H}$  : 3.71 (3H, s), 4.77 (1H, s), 5.26 (1H, s), 6.69 (1H, d, 8Hz), 6.79 (1H, d, 8Hz), 7.38 (5H, m), 7.95 (2H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 55.7 ; 103.3 ; 107.3 ; 108.7 ; 109.8 ; 117.6 ; 123.6 ; 123.8 ; 127.0 ; 128.2 ; 129.1 ; 130.8 ; 130.9 ; 132.8 ; 152.2 ; 155.2 ; 158.5.

$[\alpha_D] = -51$  (c = 1 ;  $\text{CHCl}_3$ )

Masse = 266  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Exemple 8 : Synthèse du 6-méthoxy-5',6'-benzo-(2,2'- bis triflate) biphenyle.

Dans un ballon de 50ml, 368 $\mu\text{l}$  (3,6mmol, 3eq.) de pyridine sont ajoutés à 320mg (1,26mmol) de 1-(6'-méthoxy-2'-phénol)-napht-2-ol dans 10ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0°C. 770 $\mu\text{l}$  d'anhydride triflique sont additionnés et l'agitation est maintenue 30mn à 0°C. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 12h. La solution est concentrée et le résidu est chromatographié sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). 468mg d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 70%.

RMN  $^1\text{H}$  : 3.74 (3H, s), 7.12 (1H, d, 8Hz), 7.16 (1H, d, 8Hz), 7.58 (5H, m), 7.95 (1H, d, 8Hz), 8.03 (1H, d, 8Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 56.0 ; 110.7 ; 113.3 ; 115.2 ; 115.9 ; 118.8 ; 122.1 ; 126.1 ; 126.9 ; 127.5 ; 128.1 ; 131.3 ; 132.1 ; 132.6 ; 145.2 ; 148.1 ; 159.0.

$[\alpha_D] = +34$  ( $c = 1$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

Masse = 530  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}_2\text{F}_6$

Exemple 9 : Synthèse du (S) 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino) biphenyle (Ligand A).

Sous atmosphère inerte, 125mg (0,24mmol, 20%) de  $\text{NiCl}_2\text{dppe}$  sont mis en solution dans 2ml de DMF anhydre, puis 130 $\mu\text{l}$  (0,71mmol, 0,6eq.) de  $\text{HPPH}_2$  dégazés sont additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 45mn. Une solution de 630mg (1,18mmol) de bistriflate et de 531mg (4,72mmol, 4eq.) de DABCO (anhydre et recristallisé) dans 4ml de DMF sont ajoutés en une seule fois sur le catalyseur. Après 1h d'agitation à 100°C, trois ajouts de 130 $\mu\text{l}$  de diphénylphosphine dégazée sont effectués après 1h, 3h, 8h. Le milieu réactionnel est ensuite agité 72h à 100°C. Après avoir refroidi le milieu entre - 5 et 0°C, un précipité apparaît. Après filtration, le gâteau est essoré et lavé avec 2\*2ml de méthanol dégazé. 193mg d'un solide blanc avec des reflets vert sont obtenus. Le filtrat est concentré puis chromatographié sur plaque de silice préparative (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 237mg d'un solide blanc sont obtenus.

Le rendement global de la réaction est de 60%.

La pureté énantiomérique de la diphosphine doit encore être déterminée par HPLC.

RMN  $^1\text{H}$  : 3.10 (3H, s), 6.84 (1H, d, 8Hz), 6.93 (1H, d, 8Hz), 7.01-7.40 (25H, m), 7.77(2H, d, 8Hz).

RMN  $^{31}\text{P}$  :-14.8 (1P, d, 4Hz), -12.9 (1P, d, 4Hz).

$[\alpha_D] = -80$  ( $c = 0.1$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

Masse = 602  $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{OP}_2$

Microanalyse : calculé C : 81.71 H : 5.35,  
obtenu C : 80.14 H : 5.29.

La même synthèse a été reproduite pour obtenir  
l'autre énantiomère ( R ) du ligand A. (  $[\alpha_D] = +80$  (c =  
5 0.5 ;  $\text{CHCl}_3$ ))

Exemple 10 : Synthèse du 2-bromo 3, 4, 5-  
triméthylphénol.

10 Dans un ballon de 100ml, 9g de 3, 4, 5-  
trilmethoxyphénol (66,2mmol) est dissous dans 70ml de DMF  
anhydre. 11,77g de N-bromosuccinimide (66.2mmol, 1eq) sont  
additionnés doucement par petites portions à 0°C. Après 12h  
d'agitation, 30ml d'eau sont additionnés au milieu  
15 réactionnel. Celui-ci est extrait avec 3\*50ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
Les phases organiques sont lavées avec 2\*20ml d'une  
solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , séchées puis concentrées sous  
pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de  
silice (cyclohexane/acétate d'éthyl 7/3). 12,35g d'un  
20 solide blanc sont obtenus avec un rendement de 87%.

RMN  $^1\text{H}$  : 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.41 (3H,  
s), 5.57 (1H, sl), 6.78 (1H, s).

M = 215  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{OBr}$

25 Exemple 11 : Synthèse du (2S,4R)-(1-iodo-2-  
naphtoxy)pentanol.

Dans un tricol de 500ml, sous atmosphère  
inerte, 12,5ml (80,76 mmol, 1,2 eq.) de  
30 diéthylazadicarboxylate sont additionnés à 18,2g (67.3mmol)  
de 2-iodonaphtol dans 100ml de THF. 7g (67.3mmol, 1eq.) de  
(2R,4R)-pentanediol et 21,15g (80,76mmol, 1,2eq.) de  
triphénylphosphine dans 100ml de THF sont canulés goutte à

goutte à 5°C pendant 30mn. Après 48h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). 19g d'une huile orange sont obtenus avec un rendement de 80%.

5 RMN  $^1\text{H}$  : 1.27 (3H, d, 6Hz), 1.35 (3H, d, 6Hz), 1.79 (1H, m), 2.10 (1H, m), 3.07 (1H, s), 4.13 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.16 (1H, d, 8Hz), 7.37 (1H, t, 8Hz), 7.52 (1H, t, 8Hz), 7.70 (1H, d, 8Hz), 7.75 (1H, d, 8Hz), 8.13 (1H, d, 8Hz).

10 RMN  $^{13}\text{C}$  : 20.2 ; 23.8 ; 45.6 ; 66.5 ; 75.9 ; 90.4 ; 115.6 ; 124.5 ; 128.0 ; 128.1 ; 130.1 ; 131.3 ; 133.6 ; 154.4.

$[\alpha_D] = +49.5$  (c = 1 ;  $\text{CHCl}_3$ )

M = 356  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{I}$

15

Exemple 12 : Synthèse du (2S,4S)-2-(2'-bromo-3',4',5'-triméthyl-1'-phénoxy)-4-(1-iodo-2-naphtoxy)pentane.

20 Dans un ballon de 500ml, sous atmosphère inerte, 8,9 ml (56,28 mmol, 1,2 eq.) de diéthylazadicarboxylate sont additionnés à 10.08g (46,9mmol, 1eq.) de 2-bromo 3, 4, 5-triméthylphénol dans 200ml de THF. 16,7g (46.9mmol) de 4-(1-iodonaphtoxy)pentan-  
25 2-ol et 14.7g (56,28mmol, 1,2eq.) de triphénylphosphine dans 200ml de THF sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 40mn. Après 24h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 15g d'une huile  
30 orange sont obtenus avec un rendement de 58%.

RMN  $^1\text{H}$  : 1.35-1.48 (6H, m), 1.79 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (2H, m), 2.28 (3H, s), 4.94 (2H, m), 6.34

(1H, s), 6.98 (1H, d, 8Hz), 7.28-7.73 (4H, m), 8.11 (1H, d, 8Hz).

$[\alpha_D] = +107$  (c = 1 ; CHCl<sub>3</sub>)

M = 553 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Ibr

5

Exemple 13 : Synthèse du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentandioxy] biphényle.

Dans un bicol de 250ml, sous atmosphère inerte,  
10 14,9g (27mmol) du composé précédent sont solubilisés dans  
100ml de THF anhydre. La température est abaissée à -78°C.  
35,2ml (71 mmol, 3eq.) de nBuLi à 2.3M dans l'hexane sont  
additionnés goutte à goutte sans que la température ne  
dépasse -65°C. Le milieu réactionnel est agité 1h à -78°C  
15 pendant 1h. 3.62g de cyanure de cuivre (40,5mmol, 1,5eq.)  
dans 50ml de THF sont canulés en 10mn. L'agitation est  
maintenue 2h. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à -  
78°C pendant 1h. La solution est remontée à température  
ambiante puis traitée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl.  
20 Le milieu réactionnel est extrait avec 3\*100ml d'éther. La  
phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis  
concentrée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice  
(cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 2,4g d'un solide blanc  
sont obtenus avec un rendement de 30% (après  
25 recristallisation). L'un des deux diastéréoisomères  
possible est obtenu très largement majoritaire.

RMN <sup>1</sup>H : 1.31 (3H, d, 6Hz), 1.42 (3H, d, 6Hz),  
1.8 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.62  
30 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.41 (4H, m), 7.64 (1H, m), 7.85  
(2H, m).

Masse = 346 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

Exemple 14: Synthèse du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol.

Dans un ballon de 100ml, 12ml (12mmol, 3eq.) de tribromure de bore 1M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont additionnés sur 1.4g (4mmol) de 3,4,5-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentandioxy] biphényle dans 50ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à -10°C sous atmosphère inerte. L'agitation est poursuivie 3h. La solution est traitée par 20ml d'HCl 10%. La phase aqueuse est extraite avec 3\*20ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). 712mg d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 64%.

RMN <sup>1</sup>H : 1.90 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.47 (1H, s), 5.15 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.83-7.91 (2H, m).

Masse = 278 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Exemple 15 : Synthèse du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-(2,2'-bistriflate)-biphényle.

Dans un ballon de 100ml, 610μl (6,79mmol, 3,5eq.) de pyridine sont ajoutés à 540mg (1,94mmol) de 3,4,5-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol dans 40ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0°C. 1,27ml d'anhydride triflique sont additionnés et l'agitation est maintenue 30mn à 0°C. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 12h. La solution est concentrée et le résidu est chromatographié sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 850mg d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 81%.

RMN  $^1\text{H}$  : 1.99 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.17-7.64 (4H, m), 7.90 (1H, d, 8Hz), 8.05 (1H, d, 8Hz).

Masse = 542  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}_2\text{F}_6$

5

Exemple 16 : Synthèse du ( R ) 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino) biphényle (Ligand B).

10                    Sous atmosphère inerte, 170mg (0,31mmol, 20%)  
de  $\text{NiCl}_2\text{dppf}$  sont mis en solution dans 3ml de DMF anhydre,  
puis 170 $\mu\text{l}$  (0.94mmol, 0.6eq.) de  $\text{HPPH}_2$  dégazés sont  
additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C  
pendant 45mn. Une solution de 850mg (1,57mmol) de  
15    bistriflate et de 710mg (6,28mmol, 4eq.) de DABCO (anhydre  
et recristallisé) dans 6ml de DMF sont ajoutés en une seule  
fois sur le catalyseur. Après 1h d'agitation à 100°C, trois  
ajouts de 170 $\mu\text{l}$  de diphénylphosphine dégazée sont effectués  
après 1h, 3h, 8h. Le milieu réactionnel est ensuite agité  
20    84h à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré. Le brut  
réactionnel est ensuite protégé par un borane pour le  
conserver. Une partie du complexe borane du composé ainsi  
obtenu est déprotégée. Le résidu est recristallisé dans le  
méthanol pour effectuer un test de catalyse et les analyses  
25    nécessaires.

RMN  $^1\text{H}$  : 1.35 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.86-7.35 (25H, m), 7.74(2H, m).

RMN  $^{31}\text{P}$  : -14.05 (1P, d, 4Hz), -13.85 (1P, d, 4Hz).

30

Masse = 614  $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{P}_2$

Exemple 17 : Test de catalyse.

Tous les tests de catalyse ont été effectués selon la méthode suivante :

- Conditions : 1% (COD)Ru(metallyl)<sub>2</sub>, 1,2% Ligand, 2,2 eq. HBr (0.18N dans MeOH).

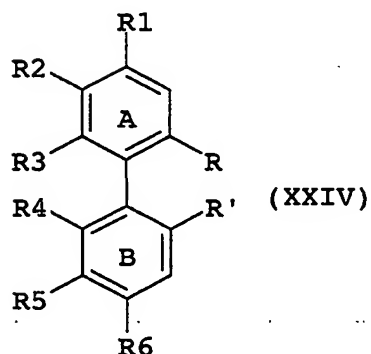
Les conditions utilisées sont celles qui ont été optimisées sur les ligands BINAP. Les résultats obtenus pour ces deux ligands seront comparés à ceux obtenus. Ces résultats d'hydrogénation de substrats carbonylés catalysée par le Ru sont donnés dans le tableau de la figure 5 des dessins en annexe, où (a) indique que les conversions ont été mesurées en RMH <sup>1</sup>H et, (b) indique que les ee ont été déterminés par GC lipodex A ou DB 1701 après passage par l'ester de Mosher. Les d.e. ont été mesurés en RMN du <sup>13</sup>F.

Exemple 18 : Synthèse générale des catalyseurs de formule générale (LRuBr<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>) dans laquelle L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) définie ci-dessus ;

Dans un réacteur tubulaire, 0,01 mmol du complexe (COD)Ru(2-méthylallyl)<sub>2</sub> et 1,5 équivalent de disphosphine chirale sont introduits. Après avoir purgé le réacteur par trois séquences vide/argon successives, 2ml d'acétone distillée et dégazée sont introduits ainsi que 2,2 équivalents de la solution dégazée d'acide bromhydrique dans le méthanol. La solution change de couleur et devient orange. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés à la pompe à palette. Le résidu est utilisé tel quel en hydrogénation.

## REVENDICATIONS

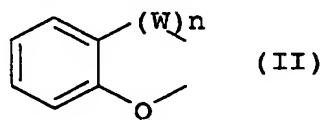
1) Un composé de formule (XXIV) suivante :



5 dans laquelle :

-  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ , identique ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène tel que le chlore, le brome ou le fluor, un groupement alkyle en  $C_{1-4}$  saturé ou non, un groupement alkoxy en  $C_{1-4}$  saturé ou non, un groupement aryloxy en  $C_{4-6}$ , lesdits groupements alkyle, alkoxy ou aryloxy étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un benzyle,

- ou bien  $R_2$  et  $R_3$  ou  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble un cycle benzénique, éventuellement substitué, un groupement méthylène dioxy, éthylène dioxy, cycloalkyle en  $C_{3-7}$ , saturé ou non, tel qu'un cyclohexyle éventuellement substitué, ou encore un hétérocyle de formule (II) :



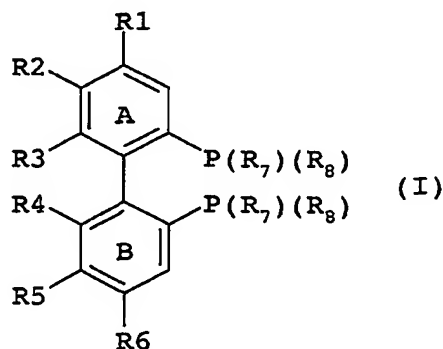
où W et Q, identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'oxygène, une fonction sulfoxide ( $-SO$ ), sulfone ( $-SO_2$ ) ou un groupement méthylène, et n est égale à 0 ou 1,

- ou encore  $R_3$  et  $R_4$  forment un cycle tel qu'un alkylène dioxy en  $C_{2-4}$  comme un méthylène dioxy, un éthylène dioxy, un cycloalkyle en  $C_{3-7}$ , saturé ou non, tel qu'un cyclohexyle éventuellement substitué, un hétérocyle de formule (II) éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un alkoxy en  $C_{1-5}$  ;

-  $R$  et  $R'$ , identiques, représentent soit un groupe  $-OH$  soit un groupe de formule  $-P(R_7)(R_8)$  où  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un aryle éventuellement substitué par un alkyle, un halogène ou un alkoxy comme par exemple un phényle, un tolyle, un triméthylphényle ou un tertibutylphényle, ou représentent un cycloalkyle en  $C_{5-6}$ , comme par exemple un cyclopentyle, un cyclohexyle, éventuellement substitué par un alkyle, un halogène ou un alkoxy,

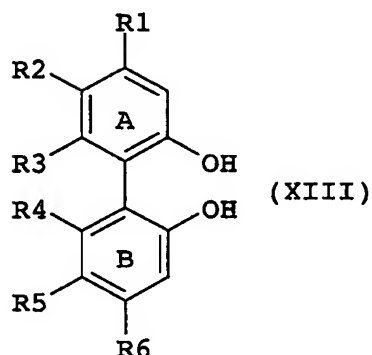
à l'exception des composés de formule (I) dans lesquels  $R_3$  et/ou  $R_4$  représentent un atome d'hydrogène,  $R_1$  a la même signification que  $R_6$ ,  $R_2$  a la même signification que  $R_5$  et  $R_3$  a la même signification que  $R_4$ .

2) Une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule générale (I) :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_8$  ont la même signification que dans la formule (XXIV) définie dans la revendication 1.

3) Un composé de formule (XIII) suivante :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont la même signification que dans la formule (XXIV) définie dans la revendication 1.

5

4) Une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule générale (I) selon la revendication 2 qui est choisie parmi :

10 - 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

- 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (R).

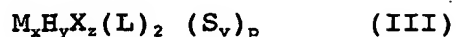
15 - 6-méthoxy-5',6'-methylènedioxo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

- 6'-méthoxy-5,6-methylènedioxo-2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényle (S).

20 5) Utilisation d'une diphosphine chirale (R) ou (S) selon l'une des revendications 2 ou 4 comme ligand optiquement actif pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques.

25 6) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la

revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

5                   - M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'iridium ;

                  - X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

10                   - Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

                  - L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) défini dans la revendication 1 ;

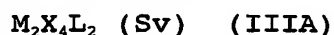
                  - y est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

                  - x est un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

15                   - z est un nombre entier égal à 1, 2 ou 4 ;

                  - p est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

20                   7) Un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IIIA) suivante :



                  dans laquelle M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (III) définie dans la revendication 6.

25

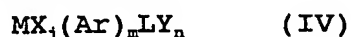
                  8) Un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IIIB) suivante :



30

                  dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6 et H représente un atome d'hydrogène.

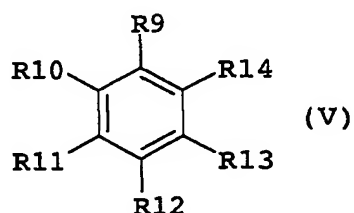
9) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IV) suivante :



dans laquelle :

- M, X et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6,

- Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acétonitrile, un arène de formule (V) :



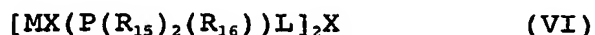
où  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_{1-5}$ , un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si,

- Y représente un anion, tel que  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ , et

- j est un nombre entier égal à 0 ou 1, m est un nombre entier égal à 1, 2 ou 4 et n est un nombre entier égal à 1 ou 2.

10) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la

revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VI) suivante :



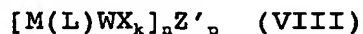
dans laquelle : M, X et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6, et  $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$ , identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

11) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VII) suivante :



dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6 et Z représente un groupement acétate de formule  $\text{R}_{17}\text{COO}^-$ , diacétate de formule  $^-\text{OOCR}_{17}\text{COO}^-$ , un aminoacétate de formule  $\text{R}_{17}\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ , où  $\text{R}_{17}$  représente un alkyle en  $\text{C}_{1-4}$ , un halogénoalkyle en  $\text{C}_{1-4}$ , un phényle substitué ou non.

12) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VIII) suivante :



dans laquelle :

- M, L et X ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6;

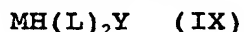
- W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

- Z' représente :

. soit un groupement acétate de formule  $R_{18}COO^-$  où  $R_{18}$  représente un alkyle en  $C_{1-4}$ , un halogénoalkyle  $C_{1-4}$ , un phényle substitué ou non, et dans ce cas  $n=1$  et  $p=2$ , et lorsque W est Zn alors  $k=2$ , lorsque W est Al alors  $k=3$ , et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=4$ ,

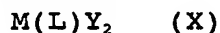
. soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas  $n=2$  et  $p=1$ , et lorsque W est Zn alors  $k=4$ , lorsque W est Al alors  $k=5$  et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=6$ .

13) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IX) suivante :



dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6, H représente un atome d'hydrogène et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

14) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (X) suivante :



dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6 et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

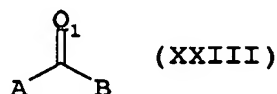
15) Un complexe diphosphino-métallique, comprenant une disphosphine chirale (R) ou (S) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (XI) suivante :



dans laquelle : M et L ont la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 6 et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

16) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon l'une quelconque des revendications 6 à 15 comme catalyseur dans un procédé de catalyse asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels.

17) Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que les composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels répondent à la formule (XXIII) suivante :



dans laquelle :

- A et B sont différents et choisis parmi un groupement alkyle en  $C_{1-5}$ , un groupement aryle, un groupement hydroxycarbonyle en  $C_{1-7}$ , un groupement alkoxy-carbonyle en  $C_{1-7}$ , un groupement aryloxy-carbonyle en  $C_{1-10}$ , un groupement halogénoalkyle en  $C_{1-7}$ , un groupement hétéroaryle, un groupement cycloalkyle saturé ou non, lesdits groupements alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe  $NO_2$ , un alkyle en  $C_{1-5}$ , un alkoxy en  $C_{1-5}$ , un cycloalkyle en  $C_{1-7}$  fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non, éventuellement substitué par un halogène, un alkyle en  $C_{1-5}$ , un alkoxy en  $C_{1-5}$ , lesdits groupements alkyle, cycloalkyle,

aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N ou Si,

- ou encore A et B forment ensemble un groupement alkyle substitué en  $C_{2-6}$ , un groupement cycloalkyle en  $C_{3-9}$ , saturé ou non, un groupement aryle en  $C_{5-10}$ , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$ , un halogène, un hydroxy, un alkoxy en  $C_{5-10}$ , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$ , un halogène, un hydroxy, un alkoxy en  $C_{1-5}$ , un amino tel que  $-NH_2$ ,  $-NHR_{20}$ ,  $-N(R_{20})_2$ , un sulfino, un sulfonyle, où  $R_{20}$  représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N, S, Si ;

-  $Q_1$  représente un oxygène, un groupe  $-NR_{21}$ ,  $-NOR_{21}$  ou  $-C(R_{21})_2$ , où  $R_{21}$  est choisi parmi un alkyl en  $C_{1-5}$ , un groupement aryl, un groupement hétéroaryle substitué par un alkyle en  $C_{1-4}$ .

18) Utilisation selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce que les composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels sont choisis parmi les dérivés d'ène-acide ou ester, les dérivés d'ène-alcool ou éther, les dérivés d'ène-amide, les dérivés d'ène-amine, les dérivés de bêta-cétoacide ou ester, les dérivés de gamma-cétoacide ou ester, les dérivés de bêta, gamma-dicétoacide ou ester, les dérivés d'halogéno-cétone, les dérivés d'hydroxy ou alkoxy-cétone, les dérivés d'imine.

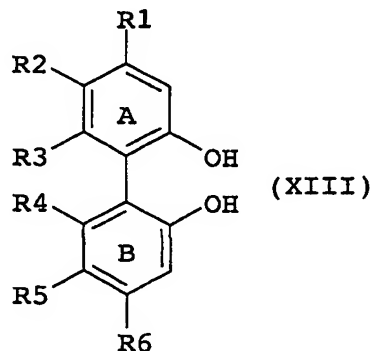
19) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, caractérisé en ce que le procédé de catalyse asymétrique est un procédé asymétrique d'hydrogénation ou de transfert d'hydrogène.

20) Procédé d'hydrogénation asymétrique d'un composé insaturé porteur de groupements fonctionnels défini dans l'une des revendications 17 ou 18, caractérisé en ce qu'il comprend le traitement dudit composé dans un solvant approprié, en présence d'un complexe diphosphino-métallique selon l'une quelconque des revendications 4 à 13 en tant que catalyseur, à une température comprise entre 0 et +150°C, une pression d'hydrogène entre 1 et 100 bars, avec une quantité de complexe diphosphino-métallique par rapport à la quantité de composé insaturé porteur de groupements fonctionnels comprise entre 1/50000 et 1/10, de préférence comprise entre 1/10000 et 1/10, tout préférentiellement 1/10000 et 1/1000.

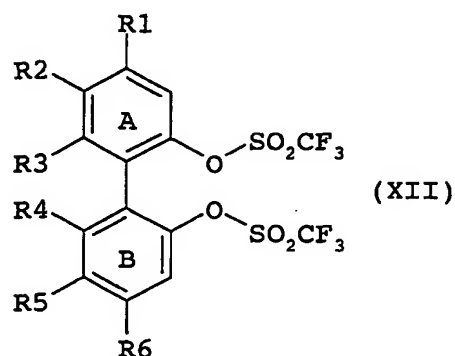
21) Procédé d'hydrogénation asymétrique selon la revendication 20, caractérisé en ce que la durée d'hydrogénation est supérieure ou égale à une heure.

22) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la réaction de sulfonylation du composé de formule (XIII) ci-dessous :

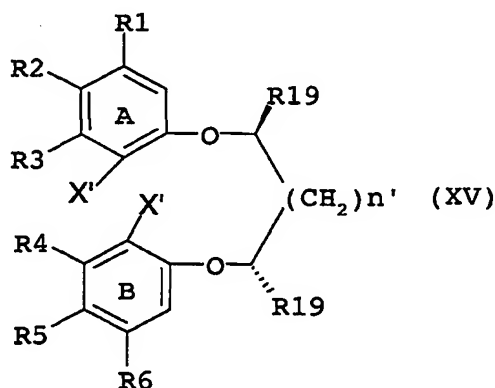


avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique  
pour former le composé de formule (XII) ci-dessous :



- une réaction de phosphorylation du composé de  
formule (XII) avec une phosphine de formule  $HP(R_7)(R_8)$  pour  
obtenir le composé de formule (I).

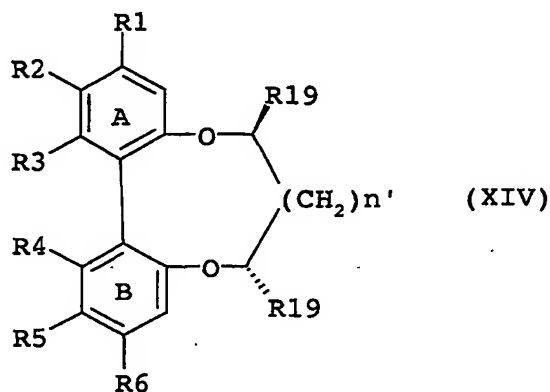
23) Procédé selon la revendication 22,  
caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé  
de formule (XIII) par une réaction de couplage du composé  
de formule (XV) ci-dessous :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont les mêmes  
significations que dans la formule (I),  $R_{19}$  représente un  
alkyle tel que méthyle, éthyle ou un aryle tel que phényle,

X' représente un atome de brome ou d'iode et n' représente un nombre entier égal à 0, 1, 2, 3 ou 4.

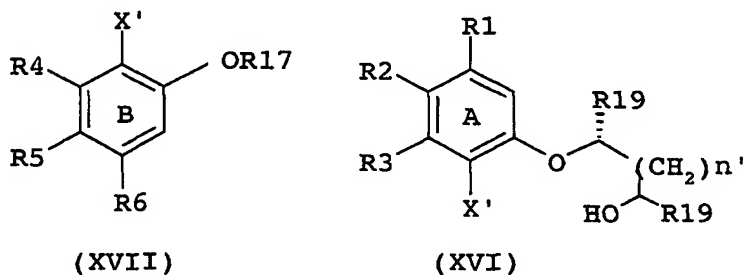
pour former le composé diastéréoisomériquement pur de formule (XIV) ci-dessous :



5

lequel est ensuite déprotégé pour former le biphénol correspondant de formule (XIII).

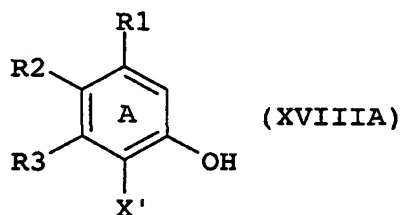
24) Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XV) par une réaction de type Mitsunobu entre les composés de formule (XVI) et (XVII) ci-dessous :



dans lesquelles R1 à R6, R19 et X' ont la même signification que dans la formule (XV) et R<sub>17</sub> représente un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle tel que méthyle, éthyle, phényle ou benzyle.

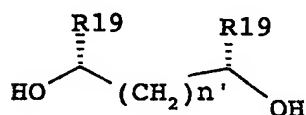
15

25) Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XVI) par une réaction de type Mitsunobu à partir du composé de formule (XVIII A) de formule suivante :



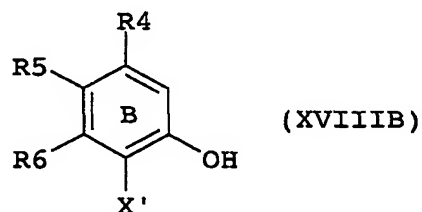
5

et de l'alkanediol optiquement réactif de formule :



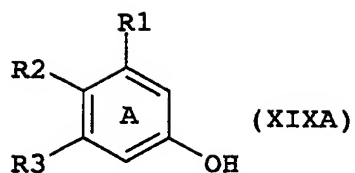
10

26) Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XVII) à partir du composé de formule (XVIII B) de formule suivante :



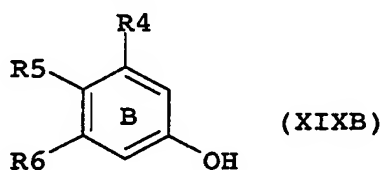
15

27) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XVIII A) à partir du composé de formule (XIX A) de formule suivante :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_3$  ont la même signification que dans la formule (I).

- 5                    28) Procédé selon la revendication 26, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XVIIIIB) à partir du composé de formule (XIXB) de formule suivante :



- 10                    dans laquelle  $R_4$  à  $R_6$  ont la même signification que dans la formule (I).

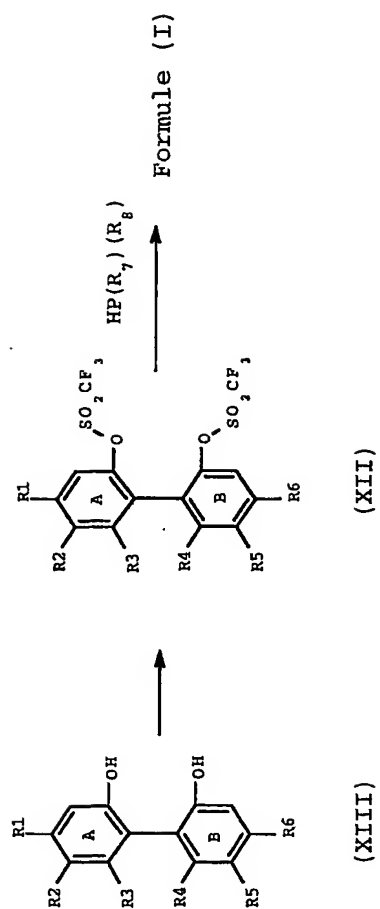
Fig. 1

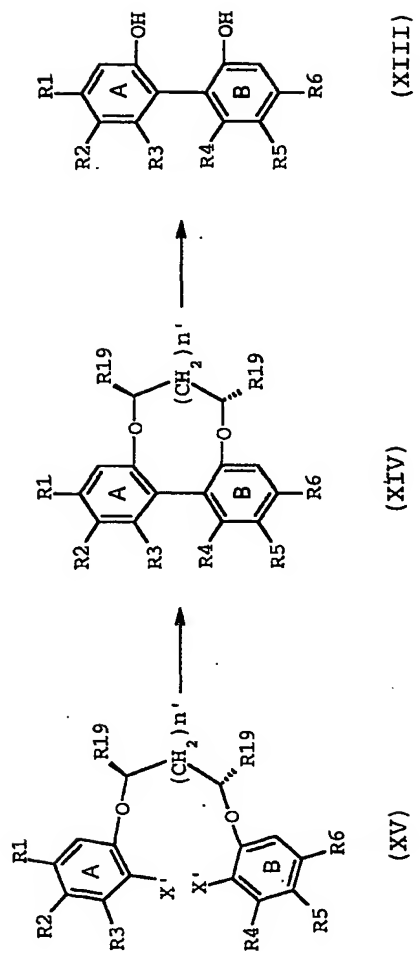
Fig. 2

Fig. 3

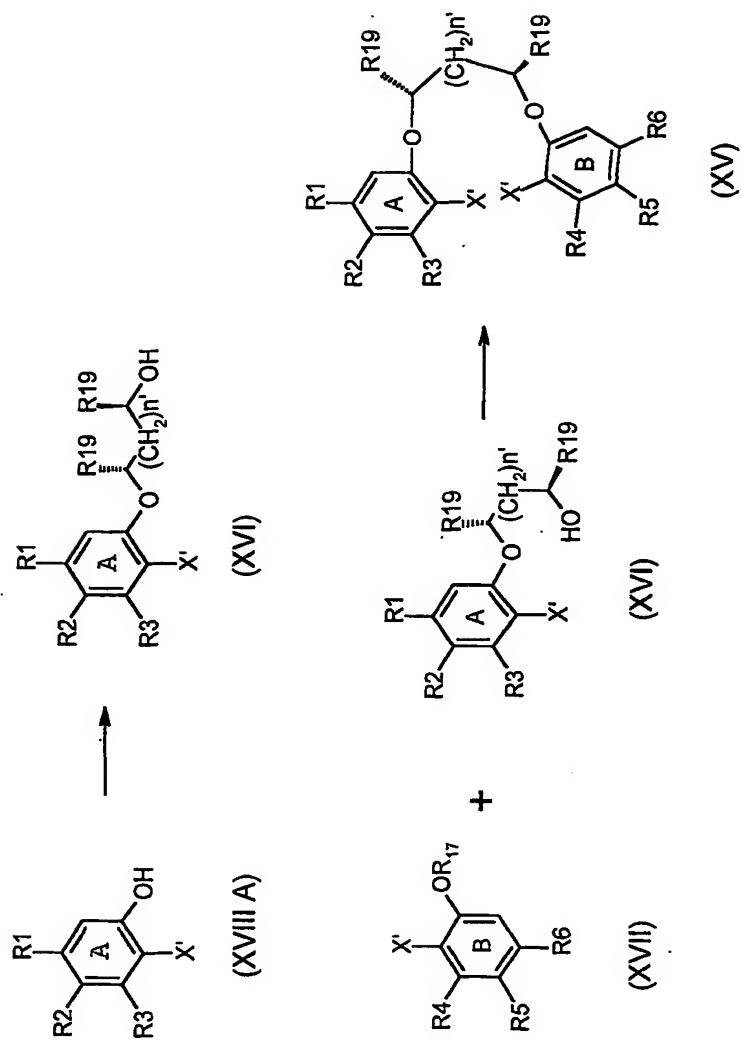


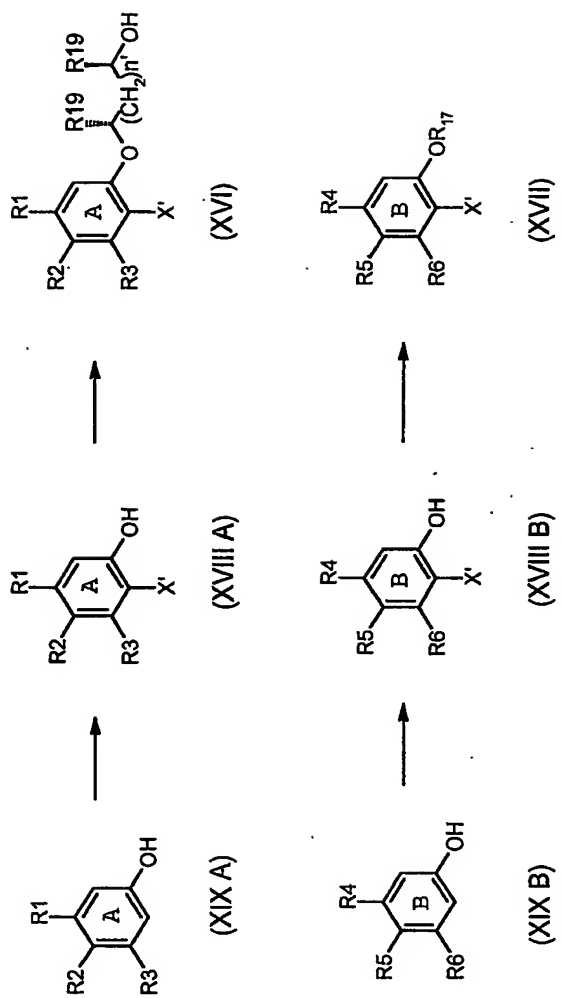
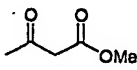
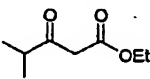
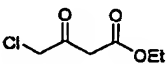
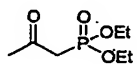
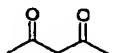
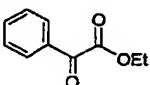
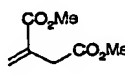
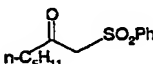
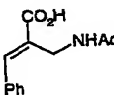
Fig. 4

Fig. 5

Ex	Substrat	Ligand	T°C	Temps h	Pression bars	Solvant	%Conv (a)	%ee (b)	BINAP
17		A (S)	50	3	50	MeOH	100	97 (S)	99 (S)
		A (R)	50	3	50	MeOH	100	97 (R)	99 (R)
		B (R)	50	3	50	MeOH	100	97 (R)	99 (R)
18		A (R)	50	24	4	EtOH	100	99 (S)	99 (S)
19		A (R)	98	24	10	EtOH	100	83 (S)	87 (S)
20		A (R)	50	72	2	MeOH	100	99 (R)	99 (R)
21		A (R)	50	72	50	MeOH	100	ee : 98 (R, R) de : 97	ee : 99 (R, R) de : 95
22		A (R)	50	72	30	EtOH	100	51 (R)	82 (R)
		A (R)	98	24	4	EtOH	100	61 (R)	
23		B (R)	50	24	20	MeOH	100	80 (R)	90 (R)
24		A (R)	65	36	1	MeOH	65	88 (R)	90 (R)
25		B (R)	50	24	15	MeOH	100	51 (R)	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.  
PCT/FR 01/03607

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/50 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00 C07F9/655  
C07C43/23 C07C39/14 C07C309/65 C07D317/64 //C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F B01J C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 749 973 A (BAYER AG) 27 December 1996 (1996-12-27) the whole document	1-28
Y	MURATA M ET AL: "SYNTHESIS OF ATROPISOMERIC BIPHENYLBISOPHOSPHINE, 6,2'-BIS (TRIFLUOROMETHYL)-1,1'-BIPHENYL (FUPMOP) AND ITS USE IN RUTHENIUM(II)-CATALYZED ASYMMETRIC HYDROGENATION OF A 3-OXO ESTER" SYNLETT, THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 11, 1 November 1991 (1991-11-01), pages 827-829, XP000604849 ISSN: 0936-5214 cited in the application the whole document	1-28
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2002

Date of mailing of the international search report

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .al Application No  
PCT/FR 01/03607

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 826 691 A (TAKASAGO INTERNATIONAL CORP.) 4 March 1998 (1998-03-04) the whole document ----	1-28
Y	EP 0 690 065 A (HOECHST AG) 3 January 1996 (1996-01-03) the whole document ----	1-28
Y	EP 0 398 132 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 November 1990 (1990-11-22) the whole document ----	1-28
Y	SCHMID R ET AL: "Axially dissymmetric bis(triaryl)phosphines in the biphenyl series: synthesis of (6,6'-dimethylbiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) (BIPHEMP) and analogs, and their use in rhodium(I) catalyzed asymmetric isomerizations of N,N-diethylnerylamine" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 71, no. 4, 1988, pages 897-929, XP002132237 ISSN: 0018-019X the whole document -----	1-28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03607

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 749973	A	27-12-1996	DE 19522293 A1	02-01-1997
			AT 208782 T	15-11-2001
			CA 2179244 A1	21-12-1996
			DE 59608176 D1	20-12-2001
			DK 749973 T3	11-03-2002
			EP 0749973 A1	27-12-1996
			HU 9601699 A2	28-04-1997
			IL 118670 A	26-07-2000
			JP 9003082 A	07-01-1997
			TW 427994 B	01-04-2001
			US 5710339 A	20-01-1998
			US 5801261 A	01-09-1998
EP 826691	A	04-03-1998	JP 10067789 A	10-03-1998
			EP 0826691 A2	04-03-1998
			US 5847222 A	08-12-1998
EP 690065	A	03-01-1996	DE 4422672 A1	04-01-1996
			EP 0690065 A1	03-01-1996
			JP 8053480 A	27-02-1996
			US 5621128 A	15-04-1997
EP 398132	A	22-11-1990	AT 128140 T	15-10-1995
			DE 59009670 D1	26-10-1995
			DK 398132 T3	18-12-1995
			EP 0398132 A2	22-11-1990
			JP 2940626 B2	25-08-1999
			JP 3005492 A	11-01-1991
			US 5488172 A	30-01-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation internationale No  
PCT/FR 01/03607

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07F9/50 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00 C07F9/655  
C07C43/23 C07C39/14 C07C309/65 C07D317/64 //C07M7:00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F B01J C07B C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 749 973 A (BAYER AG) 27 décembre 1996 (1996-12-27) le document en entier	1-28
Y	MURATA M ET AL: "SYNTHESIS OF ATROPISOMERIC BIPHENYLBISOPHOSPHINE, 6,2'-BIS (TRIFLUOROMETHYL)-1,1'-BIPHENYL (FUPMOP) AND ITS USE IN RUTHENIUM(II)-CATALYZED ASYMMETRIC HYDROGENATION OF A 3-OXO ESTER" SYNLETT, THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 11, 1 novembre 1991 (1991-11-01), pages 827-829, XP000604849 ISSN: 0936-5214 cité dans la demande le document en entier	1-28



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 mars 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/03/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beslier, L

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
PCT/FR 01/03607

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 826 691 A (TAKASAGO INTERNATIONAL CORP.) 4 mars 1998 (1998-03-04) le document en entier ----	1-28
Y	EP 0 690 065 A (HOECHST AG) 3 janvier 1996 (1996-01-03) le document en entier ----	1-28
Y	EP 0 398 132 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 novembre 1990 (1990-11-22) le document en entier ----	1-28
Y	SCHMID R ET AL: "Axially dissymmetric bis(triaryl)phosphines in the biphenyl series: synthesis of (6,6'-dimethylbiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) (BIPHEMP) and analogs, and their use in rhodium(I) catalyzed asymmetric isomerizations of N,N-diethylnerylamine" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 71, no. 4, 1988, pages 897-929, XP002132237 ISSN: 0018-019X le document en entier -----	1-28

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No

PCT/FR 01/03607

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 749973 A	27-12-1996	DE 19522293 A1	02-01-1997
		AT 208782 T	15-11-2001
		CA 2179244 A1	21-12-1996
		DE 59608176 D1	20-12-2001
		DK 749973 T3	11-03-2002
		EP 0749973 A1	27-12-1996
		HU 9601699 A2	28-04-1997
		IL 118670 A	26-07-2000
		JP 9003082 A	07-01-1997
		TW 427994 B	01-04-2001
		US 5710339 A	20-01-1998
		US 5801261 A	01-09-1998
EP 826691 A	04-03-1998	JP 10067789 A	10-03-1998
		EP 0826691 A2	04-03-1998
		US 5847222 A	08-12-1998
EP 690065 A	03-01-1996	DE 4422672 A1	04-01-1996
		EP 0690065 A1	03-01-1996
		JP 8053480 A	27-02-1996
		US 5621128 A	15-04-1997
EP 398132 A	22-11-1990	AT 128140 T	15-10-1995
		DE 59009670 D1	26-10-1995
		DK 398132 T3	18-12-1995
		EP 0398132 A2	22-11-1990
		JP 2940626 B2	25-08-1999
		JP 3005492 A	11-01-1991
		US 5488172 A	30-01-1996